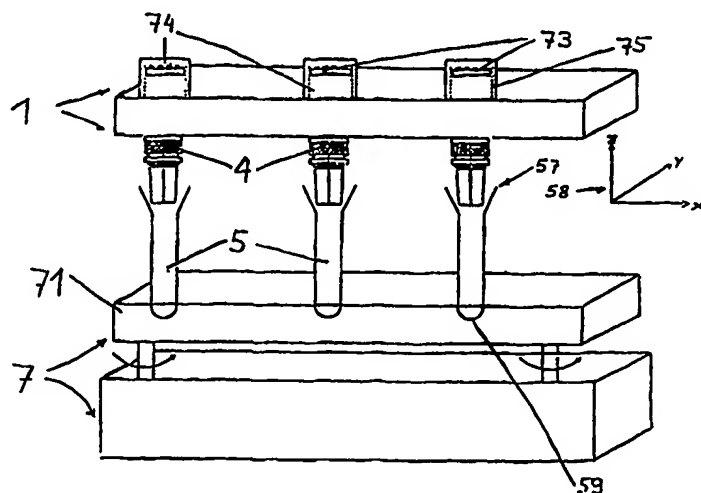


(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01J 19/00, F16L 39/02, B01L 3/00, F28F 9/26, B01L 9/06, 7/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/57739 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Dezember 1998 (23.12.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH98/00254 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. Juni 1998 (11.06.98) (30) Prioritätsdaten: 1467/97 16. Juni 1997 (16.06.97) CH 2577/97 8. November 1997 (08.11.97) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CHEM-SPEED LTD. [CH/CH]; Rheinstrasse 32, CH-4302 Augst (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GÜLLER, Rolf [CH/CH]; Sonnhaldenstrasse 27, CH-5027 Herznach (CH). MUNCH, Séraphin [FR/FR]; 10, petit chemin de Sausheim, F-68170 Rixheim (FR). GEES, Thomas [CH/CH]; Tgea digl. Bot 4, CH-7416 Almens (CH). TSCHIRKY, Hansjörg [CH/CH]; Kunstmattweg 15, CH-4107 Ettingen (CH). (74) Anwalt: A. BRAUN BRAUN HERITIER ESCHMANN AG; Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

(54) Title: REACTION VESSEL HOLDER

(54) Bezeichnung: REAKTIONSGEFÄSSHALTEVORRICHTUNG



(57) Abstract

The invention relates to a reaction vessel holder, comprising a fixed piece (1) and a plurality of couplings (4) fixed thereto. Reaction vessels (5) are fixed to these couplings (4). The couplings (4) and the fixed piece (1) have apertures through which a feed and/or withdrawal tool, in particular a needle, spoon or gripper, can be introduced into the reaction vessel (5). Part of each coupling (4) is flexible, so that the reaction vessels (5) fixed to the coupling (4) can be shaken by a shaking device (7) without moving the fixed piece (1).

(57) Zusammenfassung

Eine Reaktionsgefäßhaltevorrichtung umfasst einen Fixteil (1) und eine Mehrzahl daran befestigter Kupplungen (4), an die Reaktionsgefäße (5) befestigt sind. Die Kupplungen (4) und der Fixteil (1) weisen Öffnungen auf, durch die ein Zuführ- und/oder Entnahmewerkzeug, insbesondere eine Nadel, ein Löffel oder ein Greifer, in die Reaktionsgefäße (5) einführbar ist. Ein Teil jeder Kupplung (4) ist flexible, so dass die an der Kupplung (4) befestigten Reaktionsgefäße (5) mittels einer Schütteleinrichtung (7) schüttelbar sind, ohne dass der Fixteil (1) bewegt wird.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

- 1 -

Reaktionsgefäßshaltevorrichtung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Reaktionsgefäßshaltevorrichtung, wie sie im Oberbegriff des unabhängigen Patentanspruches 1 definiert ist, sowie einen Reaktionsblock mit einer derartigen Reaktionsgefäßshaltevorrichtung.

In der chemischen Forschung der Pharmaindustrie und der Universitäten wird es immer wichtiger, möglichst schnell eine grosse Anzahl von potentiellen Wirkstoffen ausfindig zu machen und diese dann zu testen. Ein Teil der chemischen Forschung bezieht sich daher heutzutage auf kombinatorische Chemie, parallele Synthese und Hochgeschwindigkeitschemie. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die Möglichkeit, bekannte oder neue chemische Reaktionstypen mit möglichst geringen Anpassungen möglichst breit einsetzen zu können.

Es wurden daher verschiedenartigste Vorrichtungen zur parallelen Durchführung einer Vielzahl von chemischen, biochemischen oder physikalischen Verfahren geschaffen, die aber alle entweder nur für spezielle Anwendungen geeignet, zu kompliziert aufgebaut, zu gross oder zu bedienungsunfreundlich sind und/oder mit Hilfe derer die einzelnen Verfahrensschritte nicht genügend automatisiert werden können.

25

Von der Firma Advanced Chemtech, Europe SA wird unter der Bezeichnung 496 MBS eine derartige Vorrichtung vertrieben, die einen Reaktionsblock umfasst, in welchen eine Vielzahl von Vertiefungen eingelassen sind, worin die Reaktionen

- 2 -

durchgeführt werden können. Der ganze Block wird durch eine darunter angebrachte Vibrationsvorrichtung bewegt, was zu einer nicht sehr effizienten Durchmischung der Reaktanden in den Vertiefungen führt. Mittels hohler Nadeln können in die
5 Vertiefungen Flüssigkeiten zugeführt und/oder entnommen werden, wobei eine Abdichtung der einzelnen Vertiefungen gegen aussen mittels Septen/Septenplatten realisiert ist.

Diese Vorrichtung weist weiter den Nachteil auf, dass zum
10 Schütteln der Reaktionsblock mit dem ganzen Gewicht bewegt werden muss. Dies ist mit ein Grund, weshalb nur mit kleinen Amplituden geschüttelt (resp. vibriert) wird. Ein Schütteln während der Flüssigkeitszuführung oder -entnahme, was oft notwendig oder sogar unabdingbar ist, ist aus technischen
15 Gründen (Nadel würde z.B. durch das Septum mitbewegt) nicht möglich. Zudem ist ein Arbeiten mit einem Gas nur sehr beschränkt möglich (Septen). Das Arbeiten unter Vakuum wäre theoretisch nur sehr eingeschränkt möglich. Die Septen verlieren spätestens nach jedem Einstechen durch die üblicherweise verwendeten Nadeln an Dichtigkeit. Weiter kondensiert
20 z.B. ein Teil des abgedampften Mediums an den kalten Septen, was einerseits eine Kontamination der Reaktionsmischung durch z.B. Weichmacher im Kunststoff des Septums wahrscheinlich macht (dies gilt auch für alle anderen Anwendungen von
25 Septen in der hier beschriebenen chemischen oder biologischen Reaktionsführung). Darüber hinaus wird aber, vor allem zusammen mit dem oben genannten Dichtigkeitsargument, ein Abdampfen von hochsiedenden Lösungsmitteln, wie z.B. Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, in einer relativ
30 kurzen Zeit und/oder bei relativ tiefen Temperaturen in sehr vielen Anwendungen gefordert (z.B. wegen der meistens be-

- 3 -

schränkten Stabilität von chemischen Verbindungen in chemischen oder biologischen Verfahren). Die Reaktionsgefässe können nicht automatisch vollständig geöffnet und geschlossen werden.

5

Angesichts der Nachteile der bisher bekannten, oben beschriebenen Vorrichtungen liegt der Erfindung die folgende Aufgabe zugrunde. Zu schaffen ist eine Reaktionsgefässhaltevorrichtung der eingangs erwähnten Art, die ein Bewegen
10 von daran befestigten Reaktionsgefässen ermöglicht, ohne dass sich diese Bewegung auf den Fixteil überträgt.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemässe Reaktionsgefässhaltevorrichtung gelöst, wie sie im unabhängigen Patentanspruch 1 definiert ist. Ein erfindungsgemässer Reaktionsblock mit einer derartigen Reaktionsgefässhaltevorrichtung ist in Patentanspruch 12 definiert. Bevorzugte Ausführungsvarianten ergeben sich aus den abhängigen Patentansprüchen.

20

Das Wesen der Erfindung besteht darin, dass bei einer Reaktionsgefässhaltevorrichtung mit einem Fixteil und einer Mehrzahl daran befestigter Kupplungen, an die Reaktionsgefässe befestigbar sind, zumindest ein Teil jeder Kupplung
25 flexibel ist.

Dadurch, dass die Reaktionsgefässe mittels beweglicher, mit Vorteil abnehmbarer Kupplungen am Fixteil, der beispielsweise als Schaltblock oder sonstiger Block mit oder ohne eingeklemmten, eingeschraubten oder eingelegten Septen ausgebildet sein kann, befestigt sind, können sie geschüttelt wer-

den, ohne dass sich der betreffende Fixteil mitbewegt. Durch eine zusätzliche axiale Flexibilität der flexiblen Kupplungen können sogar mindestens zwei starr miteinander verbundene Reaktionsgefässe geschüttelt werden. Ausserdem liegt
5 nicht das ganze Gewicht der Reaktionsgefässe inkl. Inhalt auf der Schütteleinrichtung auf, so dass relativ schwache Schütteleinrichtungen ausreichen, die trotz relativ grosser Schüttelamplituden verhältnismässig geringe Vibrationen erzeugen, was den Einsatz von vibrationsempfindlichen Peripheriegeräten, wie z.B. Sampler, Roboter oder andere Automa-
10 tionseinrichtungen zur Zuführung und/oder Entnahme von Flüssigkeiten und/oder Feststoffen überhaupt erst ermöglicht. Zudem sind solche relativ schwachen Schütteleinrichtungen kostengünstiger und die Reaktionsgefässe können mit
15 einer relativ grossen Amplitude bei sehr hohen Frequenzen geschüttelt werden.

Ein wesentlicher und entscheidender Vorteil liegt darin, dass auch während des Schüttelns problemlos mit einem
20 Zuführ- und/oder Entnahmewerkzeug, wie z.B. hohle Nadel, Greifer oder Löffel, eine Flüssigkeit, ein Gas oder ein Feststoff einem Reaktionsgefäss zugegeben und/oder entnommen werden kann, was bei den bisher bekannten Vorrichtungen nicht der Fall ist, aber vor allem für chemische
25 Reaktionen häufig gefordert ist.

Derartige Kupplungen weisen vorteilhafterweise zwischen einem reaktionsgefässseitigen starren Befestigungsteil und einem fixteilseitigen Teil einen Faltbalg auf. Alternativen
30 zum Faltbalg sind z.B. ein flexibles Rohr, ein Kugelgelenk oder ein zwei- oder mehrachsiges Gelenk.

Den Reaktionsgefäßen sind vorzugsweise durch den Fixteil hindurch Flüssigkeiten, Gase und/oder Feststoffe zuführ- und/oder entnehmbar. Wenn der Fixteil als Schaltblock
5 ausgebildet ist, umfasst er vorteilhafterweise eine Gaskanalplatte, einen Gaskanal und mit Vorteil eine benachbarte Funktionsplatte, wobei vorteilhafterweise eine dieser Platten bezüglich der anderen verschiebbar angeordnet ist. Die Gaskanalplatte bzw. -platten und die Funktionsplatte bzw.
10 -platten weisen durchgehende Löcher, durchgehende Schlitz- und/oder Vertiefungen und/oder durchgehende horizontale Höhlen auf, die jeweils bei mindestens einer Plattenstellung einander so gegenüberliegen, dass

- a) zumindest einem Reaktionsgefäß über den bzw. mindestens
15 einen Gaskanal Gase und/oder Flüssigkeiten zuführ- oder entnehmbar sind bzw.
- b) zumindest einem Reaktionsgefäß sowohl durch die bzw. mindestens eine Gaskanalplatte als auch durch die bzw. mindestens eine Funktionsplatte hindurch Gase, Flüssig-
20 keiten und/oder Feststoffe zuführ- oder entnehmbar sind.

Mit diesem Schaltblock können je nach Plattenstellung allen oder einzelnen Reaktionsgefäßen über den oder die Gaskanäle Flüssigkeiten oder Gase zugeführt oder entnommen und/oder
25 ein Vakuum oder ein Überdruck in den Reaktionsgefäßen erzeugt und/oder durch einander gegenüberliegende durchgehende Löcher oder durchgehende Schlitz- mit Löchern und/oder Vertiefungen mit Löchern und/oder durchgehende Höhlen mit Löchern in der oder den Gaskanalplatten und in der oder den
30 Funktionsplatten den Reaktionsgefäßen mit oder ohne Druckausgleich Gase, Flüssigkeiten und/oder Feststoffe zugeführt

- 6 -

oder entnommen werden. Der Verschluss der Reaktionsgefäße erfolgt durch die bzw. mindestens eine Funktionsplatte in bestimmten Plattenstellungen, so dass Septen nicht unbedingt notwendig sind. Auf den Einsatz eines Septums kann daher
5 verzichtet werden, oder es kann allenfalls so angeordnet werden, dass es nur in bestimmten Plattenstellungen als Verschluss für die Reaktionsgefäße dient.

Falls die flexiblen Kupplungen statt an einem Schaltblock an
10 einem einfachen Block als Fixteil angebracht sind, bestehen die gleichen, oben beschriebenen Vorteile, mit Ausnahme jener, welche spezifisch der Funktionsplatte zugeordnet sind.

Dank der flexiblen Kupplungen und der oder den Funktions-
15 platten können verschiedene Verfahrensschritte durchgeführt werden, ohne dass der betreffende Schaltblock deplaziert oder umgebaut werden muss. Die Funktionsplatte bzw. -platten ermöglichen auch eine kompakte Konstruktion der Schaltblöcke.

20

Zur Bedienung der Schaltblöcke oder Blöcke mit oder ohne eingeklemmten, eingeschraubten oder eingelegten Septen und der Reaktionsgefäße können ein kommerziell erhältlicher Sampler kombiniert mit einem Dilutor, z.B. der Gilson ASPEC
25 XL der Firma Gilson, Frankreich, oder ein anderer Roboter bzw. eine andere Automationseinheit eingesetzt werden, die eventuell an die erfindungsgemässen Schaltblöcke oder Blöcke mit oder ohne eingeklemmten, eingeschraubten oder eingelegten Septen und Reaktionsgefäße angepasst werden.
30 Die flexiblen Kupplungen können wie oben erwähnt mit allen oben beschriebenen Vorteilen aber auch an einen einfache-

- 7 -

ren, mit weniger oder gar keiner Schaltung versehenen Block
angebracht werden. So ist z.B. die hier beschriebene Zu-
dosierung während des Schüttelns ebenfalls möglich und zwar
sowohl wenn Septen eingesetzt werden, als auch wenn die
5 Reaktionsgefäße offen liegen. Ein Druckausgleich ist z.B.
über die Nadel (kommerziell erhältlich) bei Zugabe von
Flüssigkeiten gewährleistet oder durch ein zentrales Rohr
mit einer permanenten oder z.B. über ein Ventil zuschalt-
baren Verbindung zu einer z.B. Argonquelle und z.B. perma-
10 nenten Verbindungen des zentralen Gaskanals zu den durch-
gehenden Löchern, also zu den Reaktionsgefäßen.

Für gewisse Anwendungen ist vorzugsweise zwischen mindestens
einem der Reaktionsgefäße und dem Fixteil ein abnehmbarer
15 Rückflussskühler angeordnet, der ein Kühlrohr aufweist, das
so weit in das Reaktionsgefäß hineinreicht, dass im Reak-
tionsgefäß im Verbindungsbereich von Reaktionsgefäß und
Rückflussskühler oder unterhalb davon gekühlt werden kann.
Mit Vorteil ist dabei das Kühlrohr nur in der einen Hälfte
20 des Öffnungsquerschnitts des Reaktionsgefäßes angeordnet,
damit das Zugabe- oder Entnahme-Instrument zentriert tief in
das Reaktionsgefäß eintauchen kann.

Auf diese Weise kann unter gleichzeitiger Rückflussskühlung
25 z.B. mit einem Zuführwerkzeug oder über den bzw. einen Gas-
kanal dem Reaktionsgefäß eine Flüssigkeit zugeführt, ein
Schutzgas, gasförmiger Reaktand, gasförmiger Katalysator
oder ein Feststoff zugegeben und/oder entnommen und/oder
ein Druckausgleich erreicht werden und/oder die Reaktions-
30 gefäße mit hoher Frequenz geschüttelt werden. Alle diese
Eingriffe in das Reaktionsgefäß erfolgen durch die selbe

- 8 -

Öffnung, was dazu beiträgt, dass die erfindungsgemässe Vorrichtung relativ kompakt und kostengünstig gebaut werden kann und wartungs- und bedienungsfreundlich ist.

5 Für weitere Anwendungen sind spezielle Reaktionsgefässe notwendig, welche eine Temperierung des Reaktionsgefässes, resp. dessen Inhalts in einem möglichst breiten Temperaturbereich ermöglichen. Die dafür entwickelten Reaktionsgefässe weisen vorteilhafterweise eine fixe oder abnehmbar am
10 unteren Ende des Reaktionsgefässes montierte zweite Kammer auf, durch welche ein Temperiermedium gepumpt werden kann. Geräte zur Förderung von temperierten Medien sind auf dem Markt erhältlich. Z.B. kann ein in einem sehr weiten Temperaturbereich einsetzbarer Unistat der Firma Huber GmbH
15 verwendet werden. Dieses Gerät, zusammen mit einem speziellen Medium (z.B. Polydimethylsiloxan, Nr. 85413 der Firma Fluka AG) ermöglicht eine Temperierung des Reaktionsgefässes im Bereich von ca. -80°C bis ca. $+200^{\circ}\text{C}$. Damit diese Reaktionsgefässe im oben beschriebenen Sinne (also unter
20 Anwendung der flexiblen Kupplungen, also z.B. unter gleichzeitigem Zudosieren eines Stoffes) geschüttelt werden können, ist es entscheidend, dass die zweite, fix mit dem Reaktionsgefäss verbundene Kammer flexibel mit dem Temperiergerät und/oder mit den weiteren, z.B. parallel geführten Reaktionsgefässen und/oder einer anderen medienfördernden Einheit direkt oder indirekt verbunden ist. Ein Beispiel für eine indirekte Verbindung zweier Reaktionsgefässe ist in Fig. 26 dargestellt. Dabei ist eine zweite Kammer des einen Reaktionsgefässes über eine spiralförmige, medienführende Leitung mit einer zweiten Kammer eines anderen
30 Reaktionsgefässes verbunden. Am einfachsten werden zur

Verbindung der Temperierkammern untereinander und mit dem Temperiergerät flexible Schläuche aus Kunststoff eingesetzt. Da Kunststoffe vor allem bei Anwendungen, welche einen sehr grossen Temperaturbereich (-80 bis +300°C) erfordern, entweder zu wenig flexibel (vor allem bei tiefen Temperaturen) sind und/oder vor allem bei hohen Temperaturen zu instabil sind, werden vorteilhafterweise vor allem für dichte Packungen von Reaktionsgefässen mit somit geringen Distanzen zwischen den Temperierkammern speziell entwickelte, speziell angeordnete spiralförmige Kupplungen aus hohlen Metalldrähten (z.B. Aluminium, Kupfer, Stahl, Federstahl) oder Teflonschläuchen (geeignet sind die meisten handelsüblichen fluorierten Kohlenwasserstoffpolymere) als Verbindungen zwischen den Temperierkammern und dem Temperiergerät eingesetzt. Als Alternative zu diesem System wurden flexible Kammern mit Anschlussstutzen für die Reaktionsgefässe speziell entwickelt. Diese Kammern sind z.B. aus Silikon verschiedener Härte, thermoplastischen Elastomeren, wie z.B. Polyethylen oder Polypropylen, Copolymeren aus z.B. Styrol, Ethylen oder Butylen mit Silikonöl, angereichert hergestellt. Diese flexiblen Kammern erfüllen die gleichen Bedingungen wie die untereinander oder mit dem Temperiergerät mittels medienführender Leitungen flexibel verbundenen, oben beschriebenen Kammern aus einem steifen Material. Die Flexibilität wird hier statt über Schläuche aus einem flexiblen Material bzw. über die federnden Spiralen aus einem steiferen Material über das flexible Material, aus welchem die Kammern hergestellt sind, erreicht. Im Prinzip entsprechen die Kammern einer "Bettflasche", in welche die Reaktionsgefässe vorteilhafterweise so eingelassen sind, dass diese mit dem

- 10 -

Wärmeträger direkt in Kontakt stehen und nach aussen hin abgedichtet sind, so dass der Wärmeträger im Kreislauf verbleibt.

- 5 Für weitere Anwendungen sind Reaktionsgefässe nützlich und oft notwendig, welche es erlauben, z.B. ein Gemisch aus einem unlöslichen und einem löslichen Stoff durch Filtration zu trennen. Dies geschieht vorteilhafterweise mit der erfindungsgemässen Anordnung derart, dass das Filtrat zur
- 10 weiteren Verarbeitung ohne ein manuelles Eingreifen in ein zweites Reaktionsgefäss transferiert wird, so dass es für eine weitere Verarbeitung (z.B. Abdestillieren des Lösungsmittels) auf der gleichen Zugriffsebene z.B. des eingesetzten Samplers zur weiteren Verarbeitung zur Verfügung steht.
- 15 Die gleichen Vorteile ergeben sich für den im Reaktionsgefäss vor der Fritte befindlichen Filterkuchen. Dies wird mit den in Fig. 20 beschriebenen Reaktionsgefässen zusammen mit einer speziellen Funktion im Fixteil oder mit analogen Ventilsteuerungen so erreicht, dass das Reaktionsgefäss,
- 20 welches die Fritte beinhaltet, vakuumdicht verschlossen wird und gleichzeitig das Reaktionsgefäss, welches das Filtrat auffängt, unter Vakuum gesetzt wird. Das Gleiche kann mittels Druck statt Vakuum erreicht werden, so dass - allgemeiner ausgedrückt - ein relativer Überdruck im
- 25 Reaktionsgefäss mit der Fritte erzeugt werden muss. Der oben beschriebene Schaltblock ermöglicht diese notwendige Druckdifferenz automatisch, gesteuert über einen PC, indem die verschiebbare Platte die entsprechende asymmetrische Position einnimmt. Alle angeschlossenen Zwillingsfiltrationsgefässe resp. die darin befindlichen Gemische werden
- 30 dann parallel filtrierte.

Für alle oben erwähnten Reaktionsgefäße für die genannten speziellen und weitere Anwendungen sind auch alle möglichen Kombinationen einsetzbar. So können z.B. die Rückflussküh-
5 ler auf die Zwillingsfiltrationsgefäße, welche ihrerseits mit den oben beschriebenen zweiten Kammern zur Temperierung des Inhalts der Reaktionsgefäße versehen sind, aufgesetzt werden. Eine oder mehrere dieser Kombinationen können dann z.B. an einen Schaltblock oder einfachen Block mit fix oder
10 abnehmbar angebrachten flexiblen Kupplungen aufgesetzt werden. Mit Ausführungsbeispielen von flexiblen Kupplungen, welche auch axial flexibel sind, können auch je zwei starr miteinander verbundene Reaktionsgefäße mit den beschriebenen Vorteilen geschüttelt werden, also z.B. unter gleich-
15 zeitiger Zugabe eines Stoffes mittels einer Zugabevorrichtung.

Die erfindungsgemäße Reaktionsgefäßshaltevorrichtung und der erfindungsgemäße Reaktionsblock werden nun unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen detaillierter beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1 eine Perspektivansicht von schräg oben eines Ausführungsbeispiels einer Vorrichtung zur
25 parallelen Durchführung einer Vielzahl von chemischen, biochemischen, biologischen oder physikalischen Verfahren;

Fig. 2 eine Perspektivansicht von schräg unten eines Ausführungsbeispiels einer Vorrichtung zur parallelen Durchführung einer Vielzahl von chemischen, biochemischen, biologischen oder physika-
30

- 12 -

lischen Verfahren mit einer eingezeichneten flexiblen Kupplung;

Fig. 3 eine Seitenansicht einer Kupplung;

5

Fig. 4 einen Schnitt durch die Kupplung von Fig. 3 gemäss der Linie A-A;

10

Fig. 5 einen einfachen Block mit einem Gaskanal mit weglassener Septenplatte und weglassener Deckplatte, so dass die Verbindungen der Reaktionsgefässe über Vertiefungen im Block und die Verbindungen zum Gaskanal sichtbar sind, mit zwei Ausführungsbeispielen von flexiblen Kupplungen;

15

Fig. 6 eine Perspektivansicht eines Ausführungsbeispiels eines einfachen Blocks mit aufgeschraubten individuellen Septen und zwei Reihen zu je drei Reaktionsgefässen mit angedeuteter Schüttelvorrichtung und Verbindung der Reaktionsgefässe mit derselben;

20

Fig. 7 einen Schaltblock mit einem Ausführungsbeispiel einer flexiblen Kupplung und einem Ausführungsbeispiel eines daran angebrachten Reaktionsgefässes;

25

Fig. 8 den Schaltblock von Fig. 7 mit zwei verschiedenen Ausführungsbeispielen einer flexiblen Kupplung in seine Einzelteile zerlegt;

30

Fig. 9 ein Ausführungsbeispiel der Unterseite der Funktionsplatte des Schaltblocks von Fig. 7;

- Fig. 10 ein Ausführungsbeispiel der Oberseite der Funktionsplatte des Schaltblocks von Fig. 7;
- 5 Fig. 11 ein Segment einer Ausführungsvariante einer Schieberplatte des Schaltblocks von Fig. 7, wobei die notwendigen Verbindungen der Reaktionsgefäße mit dem Gaskanal der Gaskanalplatte als durchgehende Höhlen ausgeführt sind;
- 10 Fig. 12 bis 15
Schnitte durch das Segment von Fig. 11, die den Aufbau der durchgehenden Höhlen zeigen;
- 15 Fig. 16 eine Perspektivansicht der Gaskanalplatte des Schaltblocks von Fig. 7;
- Fig. 17 eine Seitenansicht der Gaskanalplatte des Schaltblocks von Fig. 7, wobei nicht sichtbare Teile
20 gestrichelt dargestellt sind;
- Fig. 18 eine Draufsicht auf die Gaskanalplatte des Schaltblocks von Fig. 7, wobei nicht sichtbare Teile gestrichelt dargestellt sind;
- 25 Fig. 19 eine flexible Kupplung mit einem daran befestigten einfachen Reaktionsgefäß und einem Ausführungsbeispiel eines Rückflusskühlers;
- 30 Fig. 20 ein Ausführungsbeispiel von zwei flexibel oder starr mit einem Rohr verbundenen Reaktionsgefäßen mit einer Fritte in einem der beiden Reaktionsgefäße, um eine Filtration z.B. eines

Gemisches in das zweite Reaktionsgefäss, welches auf dem gleichen Niveau steht, zu erlauben;

Fig. 21, 22

5 ein Ausführungsbeispiel eines Reaktionsgefässes mit einer zweiten angebrachten Kammer, mit Anschlüssen für eine Zu- und eine Abführleitung, um eine serielle oder parallele Verbindung der parallel angeordneten Reaktionsgefässe untereinander resp. mit einer Temperiereinheit zu ermöglichen, um eine Temperierung der Reaktionsmischung zu erlauben;

Fig. 23 einen Schnitt durch das Reaktionsgefäss von Fig. 22 entlang der Linie B-B;

Fig. 24 einen Schnitt durch das Reaktionsgefäss von Fig. 22 entlang der Linie C-C;

20 Fig. 25 einen Schnitt durch das Reaktionsgefäss von Fig. 22 entlang der Linie D-D;

Fig. 23 ein Ausführungsbeispiel von zwei unterhalb des flexiblen Teils der Kupplung auf engstem Raum flexibel miteinander verbundenen Reaktionsgefässen;

Fig. 27a eine flexible Kammer aus einem in einem grossen Temperaturbereich stabilen und flexiblen Material, in welche die Reaktionsgefässe eintauchen, so dass diese mit einem unteren Teil mit dem Temperiermedium direkt in Kontakt sind und ein Austritt von

Temperiermedium aus der Kammer durch Dichtungs-
lippen verhindert wird;

Fig.27b einen Schnitt durch die flexible Kammer von Fig.
5 27a;

Fig. 28 eine flexible Kammer gemäss Fig. 27a, die einen
mittleren Teil der Reaktionsgefässe umfasst; und

10 Fig. 29 ein schematisches Schaltbild einer erfindungsge-
mässen Vorrichtung zur parallelen Durchführung
einer Vielzahl von chemischen, biochemischen,
biologischen oder physikalischen Verfahren.

15 Figur 1

Das dargestellte Ausführungsbeispiel einer Vorrichtung zur
parallelen Durchführung einer Vielzahl von chemischen, bio-
chemischen, biologischen oder physikalischen Verfahren um-
fasst ein Trägergestell 24, in das zwei Schaltblöcke 1 ein-
20 gesetzt sind, zwischen denen noch Platz für drei weitere
Schaltblöcke 1 ist. Die Befestigung der Schaltblöcke 1 er-
folgt mittels Schrauben, wofür das Trägergestell 24 Schrau-
benlöcher 241 aufweist. Am Trägergestell 24 ist ausserdem
ein Eduktgefässgestell 25 angeordnet, das zur Aufbewahrung
25 von Eduktfläschchen 250 dient. Dieses ist derart ausgeführt,
dass die Eduktfläschchen 250 auf zwei Ebenen angeordnet wer-
den können. Dies dient der besseren Ausnutzung des zur Ver-
fügung stehenden Platzes und somit der Erhöhung der Anzahl
Eduktfläschchen 250. Zum Halten von zusätzlichen Edukt-
30 fläschchen 250 oder Probeentnahmefläschchen sind zwei Hal-
terungsblöcke oder Auffangplatten 27 vorgesehen. Lösungs-

- 16 -

mittelzapfstellen 28 ermöglichen eine Entnahme von Lösungsmitteln aus Lösungsmittel tanks.

Ein Arm 26 eines Samplers dient zum Tragen einer hohlen Nadel für das Handling von Ausgangsstoffen oder Produkten.
Die Eckpunkte der Zugriffsfläche der hohlen Nadel 261 sind mit Nadeln 261 markiert.

Ebenfalls zur Vorrichtung gehören, weiter unten in Figur 29 dargestellt, eine Schütteleinrichtung 7, eine Vakuumpumpe 2, mehrere Gaszuführeinrichtungen, Ventile für die Gaszuführeinrichtungen bzw. die Vakuumpumpe, Temperiereinheiten, mehrere Steuereinheiten, ein Dilutor sowie eine Vielzahl von Reaktionsgefäßen 5.

Für die gesamte weitere Beschreibung gilt folgende Festlegung. Sind in einer Figur zum Zweck zeichnerischer Eindeutigkeit Bezugsziffern enthalten, aber im unmittelbar zugehörigen Beschreibungstext nicht erläutert, so wird auf deren Erwähnung in vorangehenden Figurenbeschreibungen Bezug genommen.

Figur 2

Eine Ausführungsvariante zur Vorrichtung zur parallelen Durchführung einer Vielzahl von chemischen, biochemischen, biologischen oder physikalischen Verfahren von Fig. 1 weist zwei flexible Kupplungen 4 und ein anderes Gestell 25 zur Aufbewahrung von Edukten auf.

Figuren 3 und 4

Die gezeigte Kupplung 4 umfasst einen blockseitigen Teil 41 und einen reaktionsgefäßseitigen Teil 42, zwischen denen ein Faltenbalg 43 angeordnet ist, welcher die Funktion erfüllt, dass der reaktionsgefäßseitige Teil 42 gegenüber dem blockseitigen Teil 41 beweglich ist, und zwar sowohl lateral als auch in x-, y- und z-Richtung. Der blockseitige Teil 41 ist mit einem Gewinde 411 versehen, so dass die Kupplung 4 in ein mit einem Innengewinde versehenes Loch 111, welches in Figur 16 dargestellt ist, des Schaltblockes geschraubt werden kann. Der reaktionsgefäßseitige Teil 42 umfasst zudem einen Fixierbereich 421 für das Anbringen von Befestigungsklammern und einen Normschliff 422 zur lösbaren Befestigung eines Reaktionsgefäßes 5 oder anderer benutzter Teile, wie z.B. Rückflusskühler 6. Die Kupplung 4 weist eine zentrale Öffnung 433 auf.

Figur 5

Ein einfacher Block 1' umfaßt eine Gaskanalplatte 11' und zwei Ausführungsbeispiele von flexiblen Kupplungen 4, 4' - eine mit einem flexiblen Balg 43, die andere mit einem flexiblen Rohr 43' - als flexibles Teil der Kupplung. Am flexiblen Teil ist jeweils ein starrer Befestigungsteil 42 bzw. 42' zur Befestigung eines Reaktionsgefäßes 5 angebracht.

Die weiter unten genauer beschriebene Kupplung 4 wird in die Unterseite des gezeigten Blockes durch ein Gewinde 411 in ein Innengewinde des Blockes eingeschraubt. Die entgegengesetzte Seite dient zum abnehmbaren Befestigen von Reaktionsgefäßes 5. Zudem können die Reaktionsgefäße mit

- 18 -

einer hier nicht sichtbaren Septenplatte verschlossen werden.

Die Kupplung 4 kann beispielsweise aus den Materialien, die
5 weiter unten im Zusammenhang mit Fig. 7 beschrieben sind,
bestehen.

Mit 113 sind Gaskanallöcher, mit 114 durchgehende Löcher,
mit 161 Schraubenlöcher, mit 162 ein Bolzenloch und mit 119
10 Vertiefungen bezeichnet (s. auch Fig. 8 und 16-18).

Figur 6

Ein Schnitt durch ein Ausführungsbeispiel eines Blocks 1
15 mit einer Reihe zu drei Reaktionsgefäßen, welche am Block
1 mit je einem Septum 73 (Fixierung durch Kunststoffschrauben-
hütchen 74) fest verschlossen sind. Die Reaktionsge-
fäße 5 sind jeweils mit einer flexiblen Kupplung 4 mit dem
Schaltblock 1 verbunden. Die Reaktionsgefäße 5 werden
20 durch einen Mitnehmer 71 geführt, welcher fix mit dem sche-
matisch gezeichneten Schüttler 7 verbunden ist. Die Schüt-
telbewegung erfolgt in Pfeilrichtung. Das Koordinatenkreuz
58 deutet an, dass das der Kupplung abgewandte Ende 59 der
Reaktionsgefäße und das kupplungsseitige Ende 57 der Reak-
25 tionsgefäße in drei Freiheitsgraden beweglich ist.

Figur 7

Die in Fig. 5 beschriebenen flexiblen Kupplungen 4, 4' die-
nen zum abnehmbaren Befestigen von Reaktionsgefäßen 5 am
30 Schaltblock 1. Jedem durchgehenden Loch 111 der Gaskanal-

platte kann dabei ein Reaktionsgefäß 5 oder mehreren Löchern 75 ein Reaktionsgefäß 5 zugeordnet werden.

Ein in der Vorrichtung von Fig. 1 verwendeter Schaltblock 1 weist eine Gaskanalplatte 11, eine Funktionsplatte 12 in Form einer Schieberplatte, eine Gegenplatte 13 und eine Stützplatte 14 auf, die übereinander liegen. Die Stützplatte 14, die Gegenplatte 13 und die Gaskanalplatte 11 werden durch Schrauben zusammengehalten, die in Schraubenlöchern 10 angeordnet sind. Eine Stirnplatte 16 mit Bolzenlöchern und Schraubenlöchern 161 verbindet diese drei Platten zusätzlich mittels Bolzen und nicht dargestellten Schrauben. Die Funktionsplatte 12 ist verschiebbar zwischen der Gaskanalplatte 11 und der Gegenplatte 13 angeordnet. Sie wird von einem Schrittmotor 15 über ein Ritze 151 und eine Zahnstange 152 angetrieben. Mit der Bezugsziffer 18 sind Befestigungs-, Distanz- und Positionierungselemente bezeichnet.

Die Stützplatte 14 weist noch zwei Reihen durchgehender Löcher 131 auf, welche es einer in Fig. 1 beschriebenen Nadel 261 oder einem sonstigen festen Gegenstand ermöglichen, die Platte zu durchdringen. Diese Platte dient vorwiegend zur Stabilisierung, zum Schutz und zum Halten der Antriebseinrichtung für die Funktionsplatte 12. Eine Platine 135 dient als Sammelstelle für die Lichtschrankensignale. Alternativ zu dieser Anordnung kann eine Standardschnittstelle zur Steuerung der oben aufgeführten Funktionen dienen.

Die Gegenplatte 13 weist Schraubenlöcher 10' und durchgehende Löcher 10 auf, die den Schraubenlöchern 10' und durchgehenden Löchern 10 der Stützplatte 14 gegenüber-

liegen. Sie besteht vorzugsweise aus einem hochwertigeren Material und vor allem ihre der Funktionsplatte 12 zugewandte Seite ist exakter beschaffen als die Stützplatte 14.

- 5 Die Funktionsplatte 14 ist schmaler als die Gegenplatte 13 und die Gaskanalplatte 11, so dass sie genau zwischen die Verbindungsschrauben dieser beiden Platten passt und von diesen Verbindungsschrauben auch gleich geführt wird. Sie umfasst durchgehende Löcher 10, deren Ränder gegenüber der
10 Plattenoberfläche leicht erhöht sind und so für eine gute Abdichtung sorgen. Auf der Unterseite weist sie zudem noch Vertiefungen auf, die weiter unten näher erläutert werden.

Figur 8

- 15 Die Gaskanalplatte 11 umfasst neben den Schraubenlöchern 114 und den durchgehenden Löchern 10 noch Gaskanallöcher 113, die in einem zentralen Gaskanal 112 enden. An das offene Ende des Gaskanals 112 können über ein Ventil, vorzugsweise Mehrfachventil, eine entsprechende Anzahl
20 Vakuumpumpen und Gaszuführeinrichtungen angeschlossen werden, welche die Reaktionsgefäße 5 über die flexiblen Kupplungen 4' bedienen.

- Es besteht auch noch die Möglichkeit, zwischen der Gegenplatte 13 und Stützplatte 14 ein Septum aus einem mit einer
25 Nadel durchdringbarem Material anzuordnen, welches als zusätzliche, fakultative Abdichtung der Reaktionsgefäßöffnungen bei einander gegenüberliegenden durchgehenden Löchern der Gegenplatte 13, der Gaskanalplatte 11 und der
30 Funktionsplatte 12 wirkt.

Die einzelnen Teile des Schaltblocks können beispielsweise aus Metall, insbesondere rostfreiem Stahl, Messing oder Titanlegierungen, Glas, insbesondere SiO₂-Glas, Kunststoff, insbesondere Teflon, Polypropylen oder Polyethylen, Naturstein, insbesondere Granit oder Gneis, oder Keramik, insbesondere AlO₃ oder MACOR[®], bestehen. Die Kupplungen können beispielsweise aus Kunststoff oder einem Metall, insbesondere aus Teflon, Polypropylen, Polyethylen oder Stahlblech bestehen.

10

Figur 9

Die Unterseite der Funktionsplatte 12 weist hier ein sich achtmal wiederholendes Muster auf. Ein einzelnes Muster umfasst vier verschiedene Anordnungen von durchgehenden Löchern 121, Vertiefungen 122 und Schliessflächen 123, die je nach Plattenstellung den durchgehenden Löchern 121 und den Gaskanallöchern 113 der Gaskanalplatte 11 und/oder der Stützplatte 13 gegenüberliegen und so vier verschiedene Funktionsplattenfunktionen definieren.

20

Die erste Anordnung weist zwei durchgehende Löcher 121 und zwischen diesen eine Vertiefung 122 auf. Die erste Funktionsplattenfunktion lässt also beide zugeordneten Reaktionsgefässe 5 vollständig offen, d.h. sowohl für Zuführ- und/oder Entnahmewerkzeuge als auch gegenüber dem Gaskanal. Bei der zweiten Anordnung ist eine einzige lange Vertiefung 12 vorhanden.

Die dritte Anordnung umfasst eine Vertiefung und zwei Schliessflächen 123. Die dritte Funktionsplattenfunktion schliesst ein zugeordnetes Reaktionsgefäss vollständig ab,

30

- 22 -

während sie das andere zugeordnete Reaktionsgefäss 5 nur gegenüber dem Gaskanal 112 offen lässt, womit eine Druckdifferenz in parallel geschalteten Reihen von Reaktionsgefässen erzeugt werden kann.

5

Bei der vierten Anordnung sind zwei durchgehende Löcher 121 und zwei Vertiefungen 123 vorhanden. Die vierte Funktionsplattenfunktion lässt die beiden zugeordneten Reaktionsgefässe 5 für Zuführ- und/oder Entnahmewerkzeuge offen,
10 schliesst sie aber gegenüber dem Gaskanal 112 ab.

Die Ränder der durchgehenden Löcher 121, der Vertiefungen 122 und der Schliessflächen 123 sind insgesamt leicht über die Plattenoberfläche erhöht und sorgen so für eine gute
15 Abdichtung, mit der Möglichkeit eines vollständigen Verschlusses der Reaktionsgefässe 5 oder der Möglichkeit, ein Vakuum anzulegen.

Selbstverständlich sind auch andere Anordnungen der durchgehenden Löcher 121, der Vertiefungen 122 und der Schliessflächen 123 und somit andere Funktionsplattenfunktionen
20 oder andere Muster denkbar.

Figur 10

25 Diese Funktionsplatte 12' unterscheidet sich von der Funktionsplatte 12 dadurch, dass auf der Oberseite nicht nur gerade die Ränder der durchgehenden Löcher 121 über die Plattenoberfläche erhöht sind, sondern auch die Bereiche zwischen den durchgehenden Löchern 121.

30

Figur 11

Eine alternative Ausführungsvariante der in Fig. 7 beschriebene Funktionsplatte 12, wobei nur ein Segment aus dem sich 8-fach wiederholenden Muster einer vollständigen Funktionsplatte 12 dargestellt ist. Die in Fig. 7 gezeigten Schlitz sind in diesem Ausführungsbeispiel als durchgehende Höhlen 129 ausgeführt, wobei die einzelnen Stellungen der Funktionsplatte in der Abfolge Fig. 12 bis 15 dargestellt sind. Ansonsten ist die gleiche Funktionalität gegeben.

Figur 12 bis 15

Schnitte, welche die einzelnen Stellungen der Funktionsplatte in der Abfolge Fig. 12 bis 15 dargestellt sind.

Figur 16, 17 und 18

Die dargestellte Gaskanalplatte 11 weist einen zur Gewährleistung eines genügenden Abflusses von eventuell kondensierten Lösungsmitteln bis zum geschlossenen Ende, vom offenen Ende her leicht ansteigenden zentralen Gaskanal auf, von dem aus sich Gaskanallöcher 114 zu der Funktionsplatte zugewandten Plattenoberfläche erstrecken. Die durchgehenden Löcher 113 sind in zwei parallelen Reihen entsprechend den durchgehenden Löchern 132 der Gegenplatte 13 und den durchgehenden Löchern der Stützplatte 14 und die Schraubenlöcher 141 entsprechend den Schraubenlöchern 131 bzw. dieser Platten angeordnet. Mit 161 sind Schraubenlöcher zur Befestigung der Stirnplatte bezeichnet. Am offenen Ende des Gaskanals 11 wird vorzugsweise ein Mehrfachventil angebracht, z.B. eingeschraubt, an das eine

entsprechende Anzahl Vakuumpumpen und/oder Einrichtungen zur Zuführung von einem oder mehreren Gasen angeschlossen ist. In den Reaktionsgefässen 5 kann dann ein Unter- oder Überdruck erzeugt und/oder es können den Reaktionsgefässen 5 verschiedenste Gase zugeführt werden. Auf diese Weise können die mit den Funktionsplattenfunktionen erreichbaren Atmosphären bzw. Bedingungen in den Reaktionsgefässen 5 unter gleichzeitigem Schütteln vervielfacht werden.

10 Figur 19

Der dargestellte Rückflusskühler 6 weist in seinem oberen Bereich eine Normschliffinnenfläche 62 zur lösbaren Befestigung des Rückflusskühlers 6 am Normschliff 63 einer Kupplung 4 oder einem Reaktionsgefäss 5 und in seinem unteren Bereich eine Normschliffaussenfläche 63 zur lösbaren Befestigung eines Reaktionsgefässes 5 auf. Er umfasst ausserdem ein Kühlrohr 61, das so weit in das Reaktionsgefäss 5 hineinreicht, dass im Reaktionsgefäss 5 unterhalb des Verbindungsbereichs 51 von Reaktionsgefäss 5 und Rückflusskühler 6 gekühlt werden kann. Damit wird erreicht, dass die Gasphase relativ weit unten im Reaktionsgefäss kondensiert, das Kondensat somit im Reaktionsgefäss 5 verbleibt und vor der Normschliffverbindung 62 kondensiert.

25 Das Kühlrohr 61 ist im Öffnungsquerschnitt des Reaktionsgefässes 5 asymmetrisch angeordnet, d.h. gegenüber der Rückflusskühlermitte nach aussen hin verschoben, um Platz für die Einführung eines Zuführ- und/oder Entnahmewerkzeugs oder die Zugabe z.B. eines Schutzgases, gasförmigen Reaktanden, gasförmigen Katalysators oder eines Feststoffes
30 etc. in das Reaktionsgefäss 5 zu schaffen. Die Zu- und

Wegführung des Kühlmediums, z.B. Wasser, erfolgt gemäss den Pfeilen B bzw. C mittels flexibler Zu- und Wegführleitungen, die derart angeordnet und z.B. mit den Zu- und Wegführleitungen der Rückflussskühler weiterer Reaktionsgefässe verbunden sind, dass ihr Platzbedarf minimiert wird.

Figur 20

Bei der erfindungsgemässen Vorrichtung können prinzipiell viele verschiedene Arten von Reaktionsgefässen verwendet werden, die aber alle über eine Verbindungsmöglichkeit, wie z.B. Normschliff 62, zur lösbaren oder fixen Befestigung des Reaktionsgefässes, z.B. an einem Rückflussskühler 6 oder einer Kupplung 4, verfügen. Die Form und die aufnehmbaren Volumina der Reaktionsgefässe können abhängig vom verfügbaren Platz und der gewünschten Anzahl an nebeneinander eingesetzten Reaktionsgefässen in einem weiten Bereich variiert werden. So kommen z.B. zylinderförmige Reaktionsgefässe mit rundem oder flachem Boden, Rundkölbchen, Spitzkölbchen etc., insbesondere mit aufnehmbaren Volumina von 0,3 ml - 200 ml, in Betracht.

Hier dargestellt sind zwei mit einer flexiblen oder einer flexiblen oder eine steifen Leitung 52 verbundene Reaktionsgefässe 5" und 5'", die zur Filtration verwendet werden können. Das erste Ende des Rohres ragt in den oberen Bereich des Reaktionsgefässes 5" hinein, während das zweite Ende in eine Fritte 53, z.B. Glasfritte, im Bodenbereich des Reaktionsgefässes 5'" eingeschmolzen ist. Durch Druckerzeugung im Reaktionsgefäss 5'" gemäss Pfeil und/oder Vakuumerzeugung im Reaktionsgefäss 5" gemäss Pfeil kann durch die Fritte 53 hindurch eine Filtration

werden und dies unter gleichzeitigem und/oder vorgängigem Schütteln, und zwar so, dass sowohl der vor der Fritte 53 zurückbleibende Filterkuchen, als auch das Filtrat auf der gleichen Ebene dem Zugriff der Zugabevorrichtung zur
5 Weiterverarbeitung zur Verfügung steht.

Figuren 21 bis 25

Es können auch Reaktionsgefässe 5' verwendet werden, an die eine zusätzliche Kammer 8 mit einem Eingang und einem
10 Ausgang 81, 81', 81" und 81"' angeschmolzen ist. Diese Kammern sind als Kühl- oder Heizkammern einsetzbar und vorzugsweise in platzsparender Weise miteinander verbunden. Auch die in Figur 12 beschriebenen Reaktionsgefässe 5 können mit zusätzlichen Kühl- oder Heizkammern versehen
15 und/oder mit Rückflusskühlern 6 kombiniert werden. Grundsätzlich sind verschiedenartigste Kombinationen dieser Elemente mit allen möglichen Reaktionsgefässarten 5 denkbar.

Figur 26

Ein alternatives Reaktionsgefäss 5'' mit einer zweiten zusätzlichen Kammer 8 mit Anschlüssen für die Zu- und Wegführleitungen 81, 81' und daran angebrachten Leitungen 82, 82', 82'' für Medien, welche, zwecks Aufbau einer
25 mechanischen Flexibilität zwischen den zwei auf engstem Raum nebeneinanderliegenden Reaktionsgefässen 5'', um einen an den beiden Kammern 8 angebrachten Stab 84 bzw. 84' in Form von Spiralen gewickelt sind.

30 Auf dem linken Reaktionsgefäss ist ein Rückflusskühler 6 mit dem Rückflusskühlerrohr 61 über den Normschliff 63 am

Reaktionsgefäss 5'' angebracht, welcher seinerseits über den Normschliff 62 mit der flexiblen Kupplung 4 verbunden ist.

5 Figuren 27a und 27b

Ein Ausführungsbeispiel einer flexiblen Kammer 9 aus einem flexiblen, in einem grossen Temperaturbereich stabilen Material (Kunststoffe wie Silicon, rel. dünnwandiges Teflon, Polypropylen, etc.), in welche die Reaktionsgefässe
10 5 derart eintauchen, dass ein unterer Teil des Reaktionsgefässes 5 direkt mit dem Temperiermedium in Kontakt steht. Der Austritt von Temperiermedium aus der Kammer wird durch die hochgezogenen zylindrischen Wände 91 und die Dichtungsringe 92 erreicht. Die Zuführung des Wärmeträgers
15 erfolgt über die Anschlüsse 93.

Figur 28

Eine alternative Variante einer flexiblen Kammer 9 weist zu der in den Figuren 27a und 27b beschriebenen, den Unter-
20 schied auf, dass das Reaktionsgefäss nicht nur in die flexible Kammer eintritt, sondern durch diese hindurchstösst, so dass das Temperiermedium mit einem mittleren Bereich des Reaktionsgefässes 5 direkt in Kontakt steht. Folglich sind sowohl beim Eintrittspunkt als auch beim
25 Austrittspunkt zylindrisch hochgezogene Wände 91 und Dichtungsringe 92 angebracht. Die Anschlüsse 93 für die Zuführleitungen sind stirnseitig angebracht.

Figur 29

Das vorliegende Ausführungsbeispiel einer Vorrichtung weist fünf Schaltblöcke 1 auf, unter denen eine
5 Schütteleinrichtung 7 angeordnet ist. Der Zugang zum Gaskanal 112 der jeweiligen Gaskanalplatte 11 wird durch Mehrfachventile 3 geregelt, über die entweder mittels einer Vakuumpumpe 23 ein Unterdruck erzeugt oder mittels einer Einrichtung zur Zuführung oder Entnahme von Gas zugeführt
10 oder entnommen werden kann. Beim dargestellten Ausführungsbeispiel enthält die Gaszuführ- und -entnahmeeinrichtung einen Tank für einen gasförmigen Stoff, z.B. Argon, Wasserstoff etc.

Zur Versorgung der Kühlrohre 61 der Rückflusskühler 6 und
15 der aufgeschmolzenen, zweiten zusätzlichen Kammer 8 oder der flexiblen Kammer 9 der Reaktionsgefäße 5 mit einem Wärmeträger ist mindesten je ein Kryostate vorgesehen. Das Handling der Ausgangsstoffe oder Produkte erfolgt mittels einer Einrichtung zur Zuführung und Entnahme von
20 Flüssigkeiten und/oder Feststoffen, die eine oder mehrere hohle Nadeln 261 oder andere Zuführ- und/oder Entnahmewerkzeuge umfasst. Die Ausgangsstoffe oder Produkte sind zum Teil in Gefäßen 250 gelagert, die im Gefäßgestell 25 angeordnet sind. Lösungsmittel- oder
25 Lösungszapfstellen 28 ermöglichen eine Entnahme von Lösungsmitteln oder Lösungen aus Tanks.

Eine Steuereinheit 88 , z.B. PC, dient zur Steuerung der Zuführung und Entnahme von Flüssigkeiten, Gasen und/oder Feststoffen, d.h. der Einrichtung 261 zur Zuführung und
30 Entnahme von Flüssigkeiten und/oder Feststoffen, der Einrichtung zur Zuführung und Entnahme von Gasen, der

- 29 -

von Flüssigkeiten und/oder Feststoffen, der Einrichtung zur Zuführung und Entnahme von Gasen, der Vakuumpumpe 23, der Mehrfachventile 3 und der Funktionsplatten 9 bzw. deren Motoren 15, sowie der Schütteleinrichtung 7 und der

5 Kryostaten 29, 89.

Zu der vorbeschriebenen Vorrichtung zur parallelen Durchführung einer Vielzahl von chemischen, biochemischen, biologischen oder physikalischen Verfahren sind weitere

10 konstruktive Variationen realisierbar.

Hier ausdrücklich erwähnt sei noch, dass die Verbindungen zwischen den Kupplungen 4, Rückflusskühlern 6 und Reaktionsgefäßen 5 nicht unbedingt über Normschliffe 63

15 erfolgen müssen, sondern beispielsweise auch Gewinde, Planschliffe etc. vorgesehen sein können. So muss auch die Verbindung 411 zwischen dem Block und der flexiblen Kupplung 4 nicht notwendigerweise geschraubt, sondern kann fix, ein Planschliff oder ein Bajonettverschluss sein.

20

Patentansprüche

1. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung mit einem Fixteil (1;1') und einer Mehrzahl daran befestigter Kupplungen (4,4'), an die Reaktionsgefäße (5;5';5";5'') befestigbar
5 sind, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teil jeder Kupplung (4,4') flexibel ist.

2. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Kupplung (4,
10 4') und der Fixteil (1;1') eine Öffnung (433,111,121) aufweisen, durch die ein Zuführ- und/oder Entnahmewerkzeug, insbesondere eine Nadel (261), ein Löffel oder ein Greifer, in ein an der Kupplung (4,4') befestigtes Reaktionsgefäß (5;5';5";5'') einführbar ist.

15

3. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Kupplung (4,4') so ausgebildet ist, dass ein an der Kupplung (4,4') befestigtes Reaktionsgefäß (5;5';5";5'') schüttel-
20 bar ist, ohne dass der Fixteil (1;1') bewegt wird.

4. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass jede der Kupplungen (4,4') so ausgebildet ist, dass jedes an einer der Kupplungen (4,4')
25 befestigte Reaktionsgefäß (5;5';5";5'') schüttelbar ist, ohne dass der Fixteil (1;1') bewegt wird.

5. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Kupplung (4,4') so ausgebildet ist, dass das der Kupplung abgewandte Ende (59) eines an der Kupplung (4,4') befestigten Reaktionsgefäßes (5) in drei Freiheitsgraden beweglich ist.

6. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Kupplung (4,4') so ausgebildet ist, dass das kupplungsseitige Ende (57) eines an der Kupplung (4,4') befestigten Reaktionsgefäßes (5) in drei Freiheitsgraden beweglich ist.

7. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Kupplung (4,4') so ausgebildet ist, dass sie eine vakuumfeste und druckdichte Verbindung von Reaktionsgefäß (5;5';5";5'') und Fixteil (1;1') gewährleistet.

8. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Kupplung (4,4') einen reaktionsgefäßseitigen starren Befestigungsteil (42;42') aufweist, der an einem flexiblen Teil, insbesondere einem Faltenbalg (43), einem flexiblen Rohr (43') oder einem Kugelgelenk, angebracht ist.

9. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass im Fixteil (1), in mindestens einer Kupplung oder zwischen mindestens einer Kupplung und dem Fixteil ein Septum (73) angeordnet ist.

10. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Fixteil als Schaltblock (1) einer Vorrichtung zur parallelen Durchführung einer Vielzahl von chemischen, biochemischen, biologischen oder physikalischen Verfahren ausgebildet ist.

11. Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung zur parallelen Durchführung einer Vielzahl von chemischen, biochemischen, biologischen oder physikalischen Verfahren mindestens einen Schaltblock (1) aufweist, an dem eine Vielzahl von Reaktionsgefässen (5;5';5";5''') abnehmbar oder fix befestigt sind, wobei den Reaktionsgefässen (5;5';5";5''') durch den Schaltblock (1) hindurch Flüssigkeiten, Gase und/oder Feststoffe zuführbar und/oder entnehmbar sind, wobei der Schaltblock (1) mindestens eine Gaskanalplatte (11) mit mindestens einem Gaskanal (112) und mindestens eine benachbarte Funktionsplatte (12) umfasst, wobei mindestens eine dieser Platten bezüglich der anderen verschiebbar angeordnet ist und die Gaskanalplatte (11) bzw. -platten und die Funktionsplatte (12) bzw. -platten durchgehende Löcher (111,121), durchgehende Schlitz, Vertiefungen (122) und/oder durchgehende Höhlen (129) aufweisen, die jeweils bei mindestens einer Plattenstellung einander so gegenüberliegen, dass

- a) zumindest einem Reaktionsgefäß (5;5';5";5''') über den bzw. mindestens einen Gaskanal (112) Gase und/oder Flüssigkeiten zuführbar oder entnehmbar sind bzw.
- b) zumindest einem Reaktionsgefäß (5;5';5";5''') sowohl durch die bzw. mindestens eine Gaskanalplatte (11) als auch durch die bzw. mindestens eine Funktionsplatte (12)

- 33 -

hindurch Gase, Flüssigkeiten und/oder Feststoffe zuführ-
bar oder entnehmbar sind.

12. Reaktionsblock, dadurch gekennzeichnet, dass er
5 eine Reaktionsgefäßshaltevorrichtung nach einem der Ansprü-
che 1 bis 11 mit einer Mehrzahl daran befestigter Reaktions-
gefäße (5;5';5";5''') umfasst.

13. Reaktionsblock nach Anspruch 12, dadurch ge-
10 kennzeichnet, dass zwischen der Reaktionsgefäßshaltevor-
richtung und mindestens einem Reaktionsgefäß (5;5") ein
Rückflusskühler (6) angeordnet ist, der ein Kühlrohr (61)
aufweist, das so weit in das Reaktionsgefäß (5;5") hinein-
reicht, dass im Reaktionsgefäß (5;5") im Verbindungsbe-
15 reich von Reaktionsgefäß (5;5") und Rückflusskühler (6)
oder unterhalb davon gekühlt werden kann, wobei das Kühl-
rohr (61) insbesondere nur in der einen Hälfte des Öff-
nungsquerschnitts des Reaktionsgefäßes (5;5") angeordnet
sein kann.

20

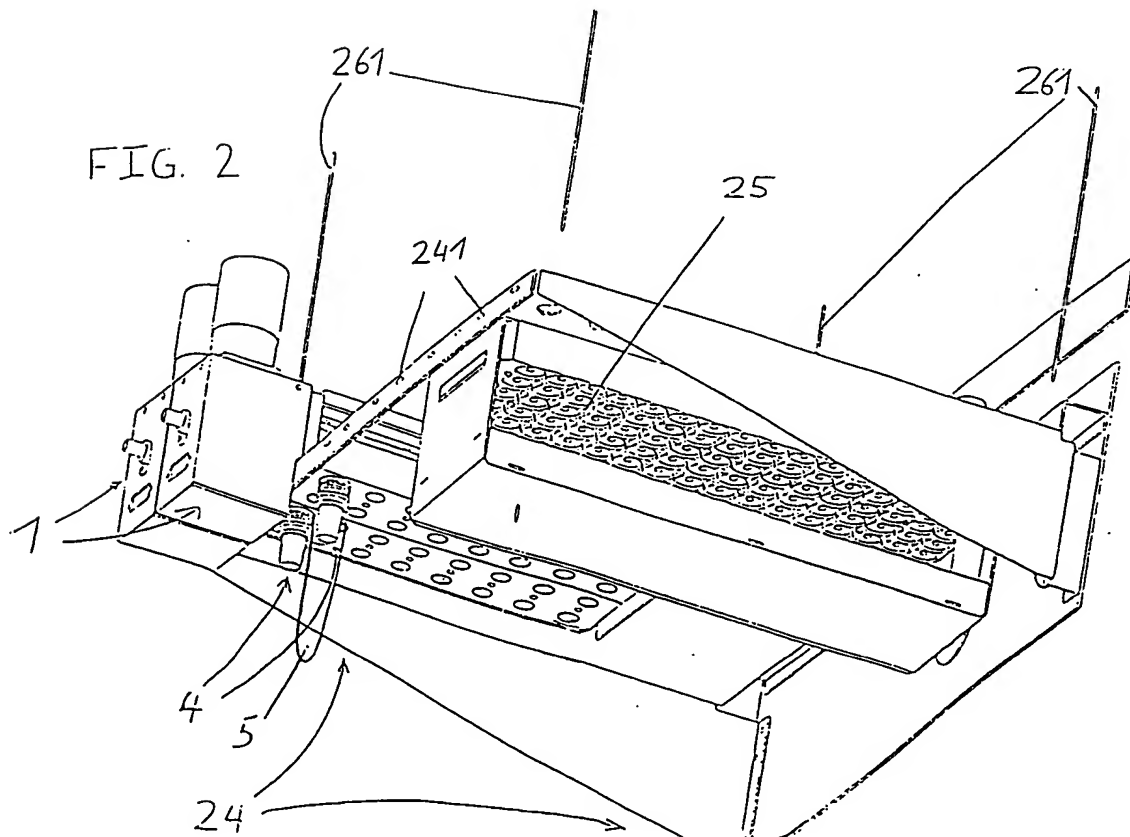
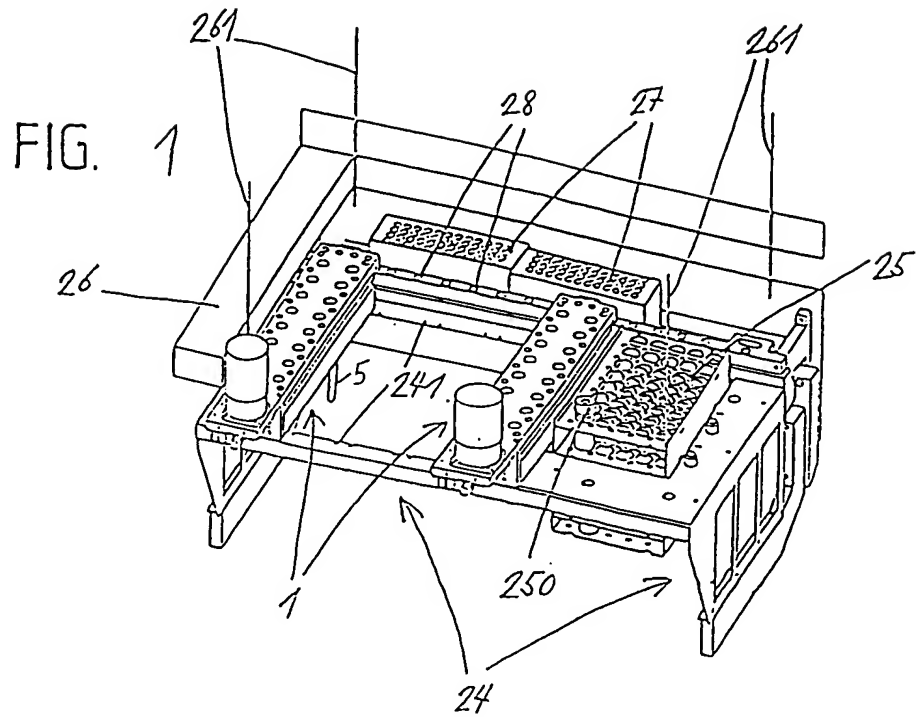
14. Reaktionsblock nach Anspruch 12 oder 13, da-
durch gekennzeichnet, dass mindestens zwei Reaktionsgefäße
(5;5") untereinander und/oder mit einem Temperiergerät
(29,89) und/oder einer anderen medienfördernden Einheit
25 mittels einer medienführenden Leitung (82,82',82";82''')
oder Kammer (9) flexibel direkt oder indirekt verbunden
sind.

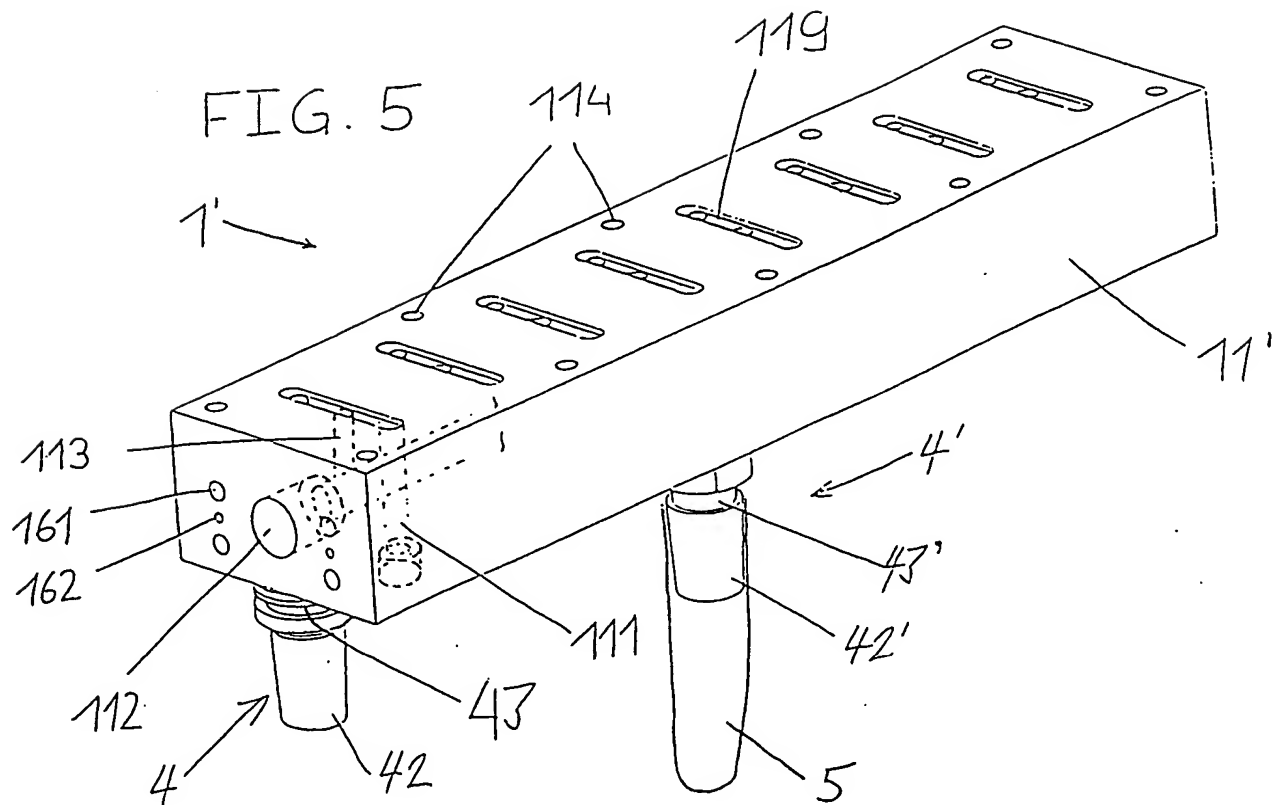
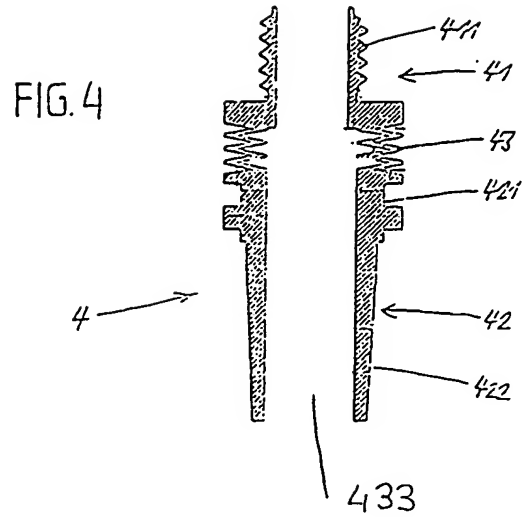
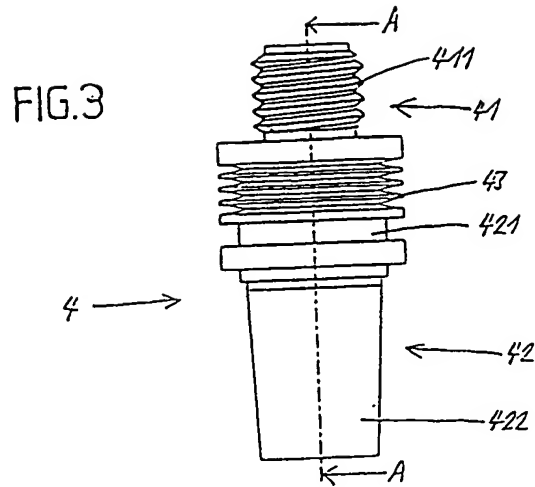
- 34 -

15. Reaktionsblock nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Flexibilität der medienführenden Leitung ($\approx 2,82', 82''; 82'''$) durch eine spiralförmige Anordnung erreicht wird.

5

E





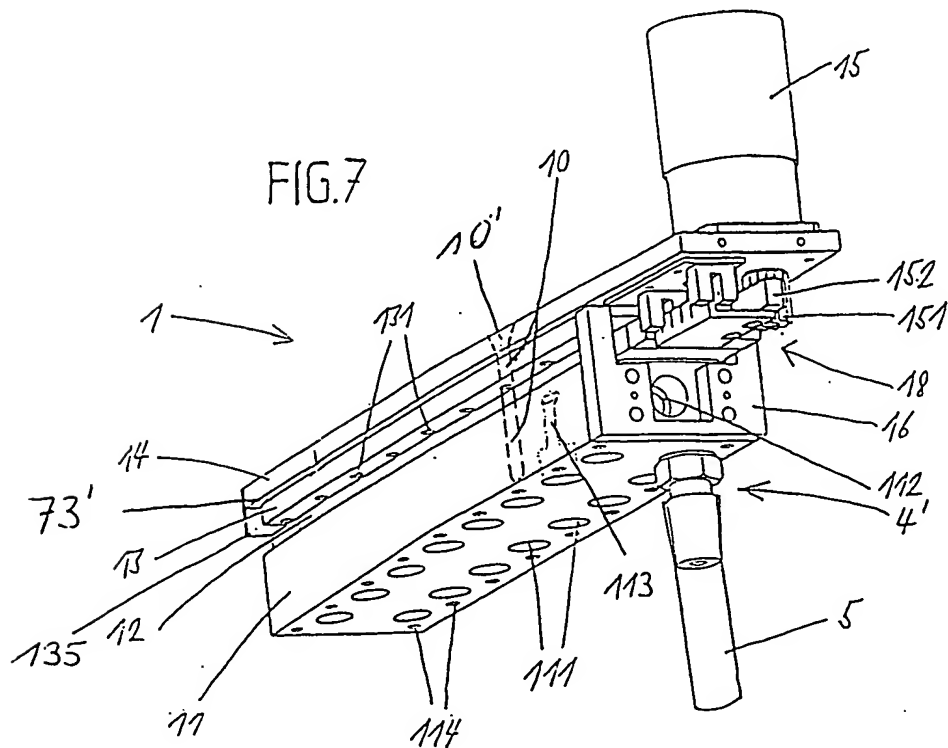
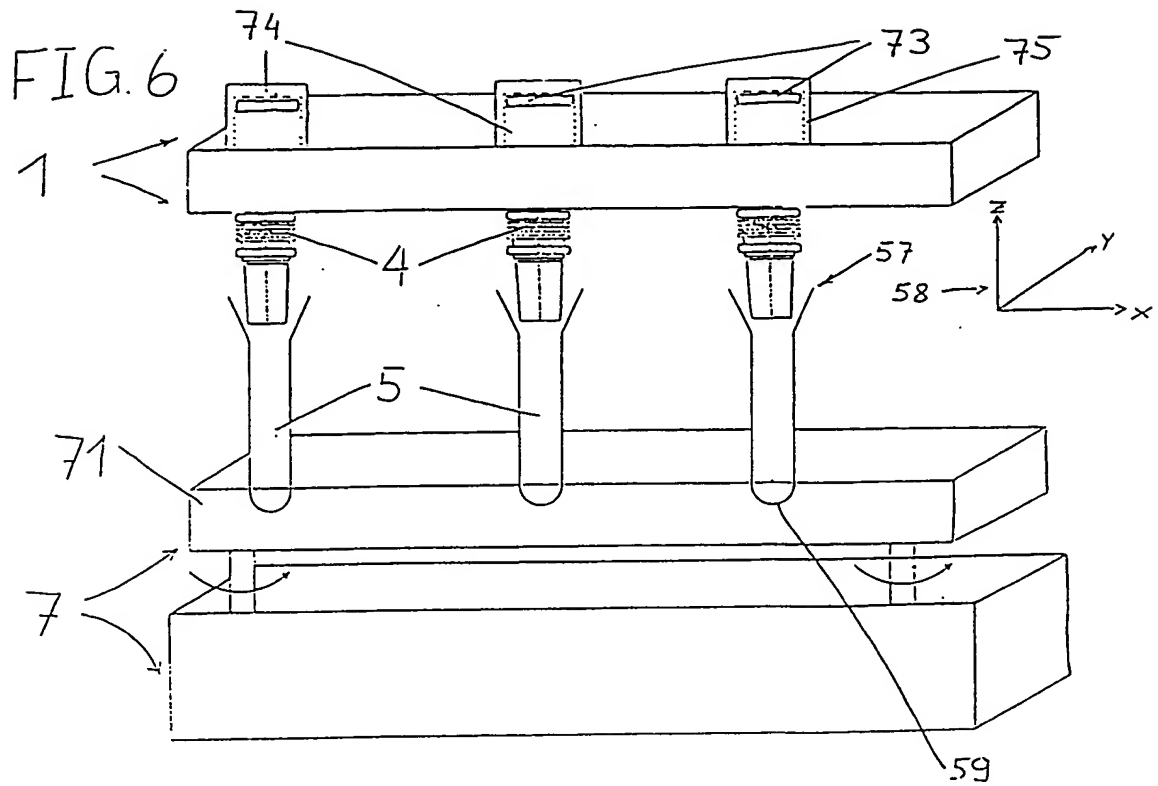


FIG. 8

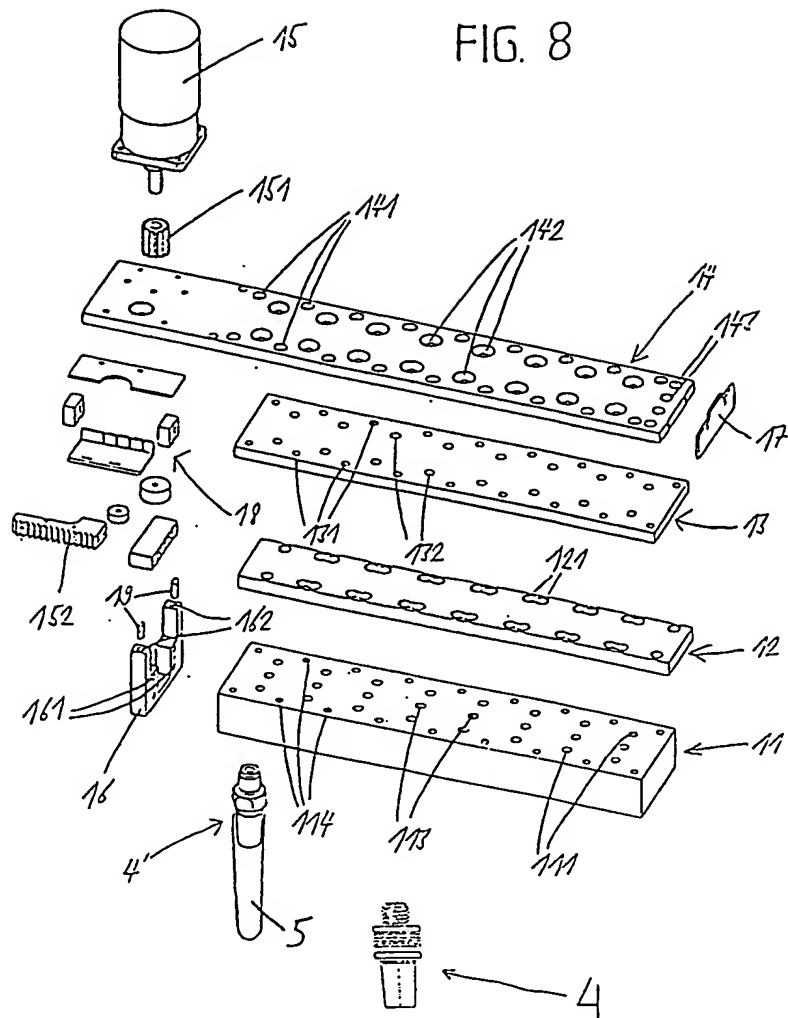


FIG. 9

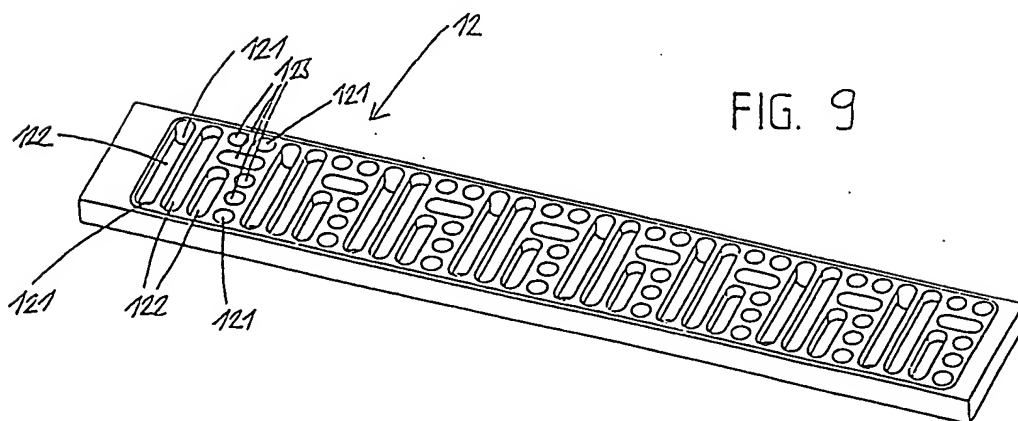
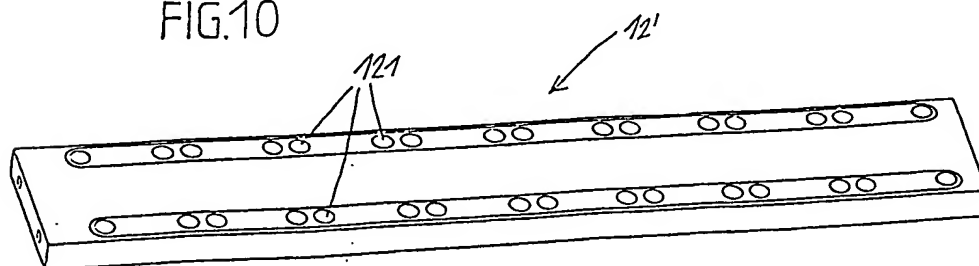


FIG.10



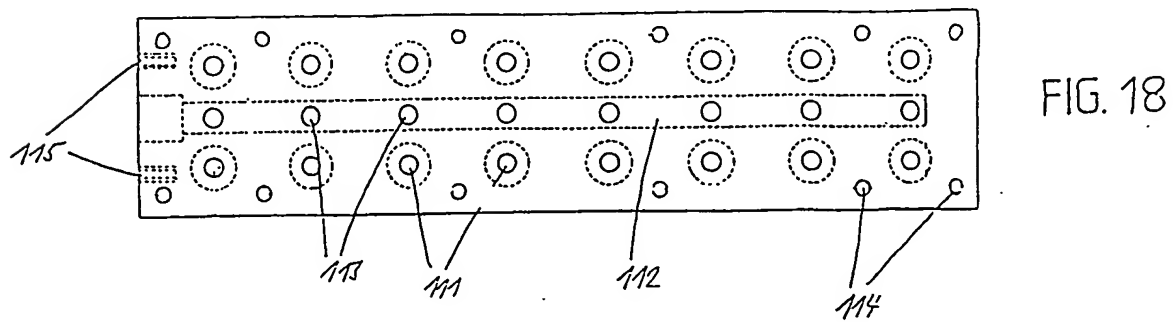
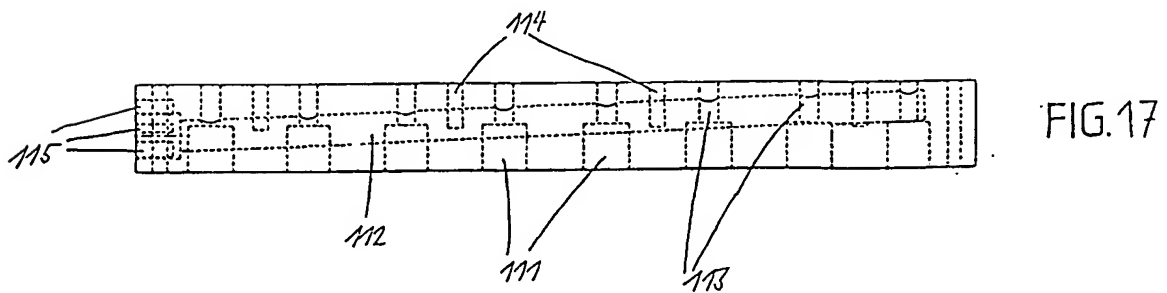
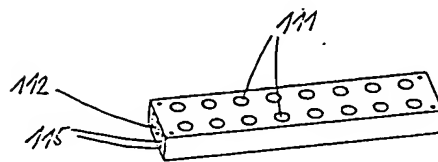
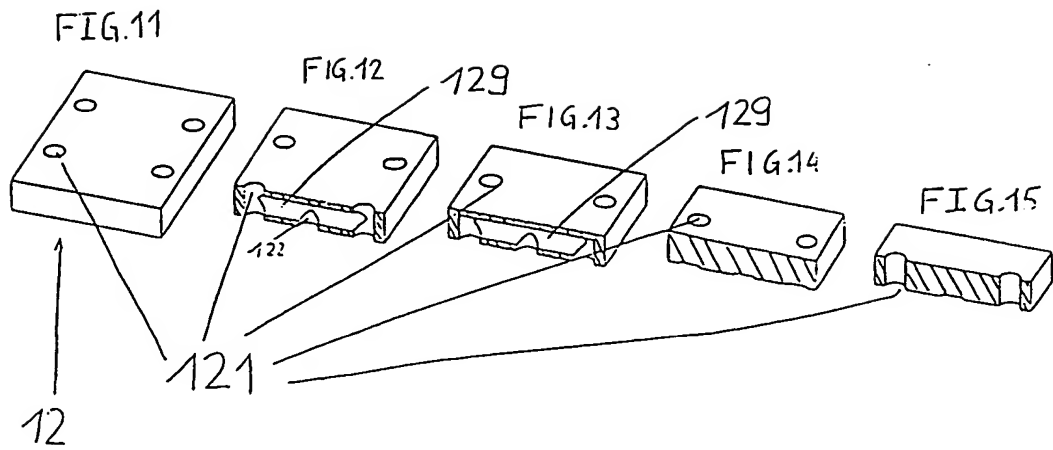


FIG. 19

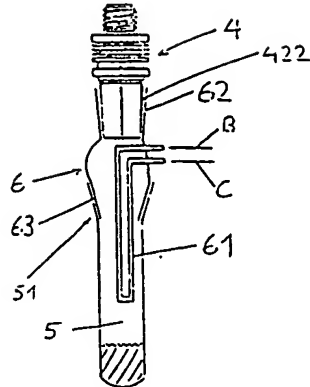


FIG. 20

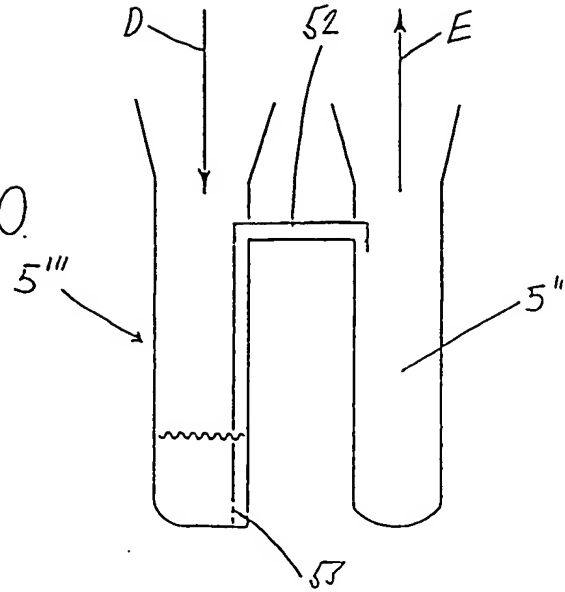


FIG. 21

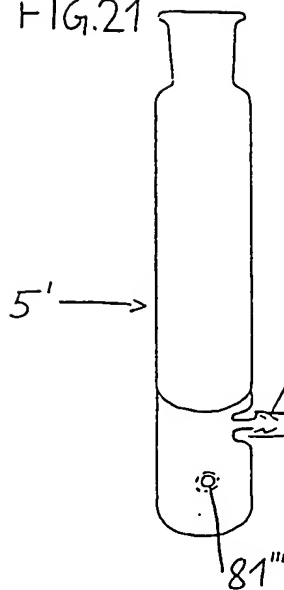


FIG. 22

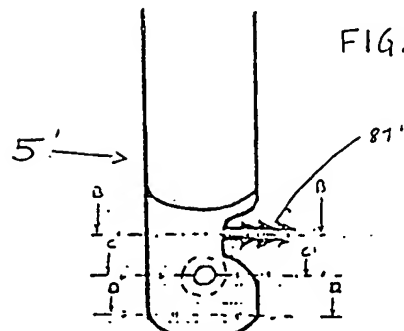


FIG. 23

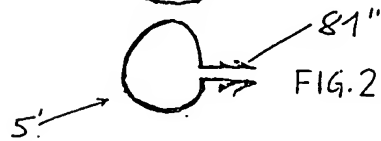


FIG. 24



FIG. 25



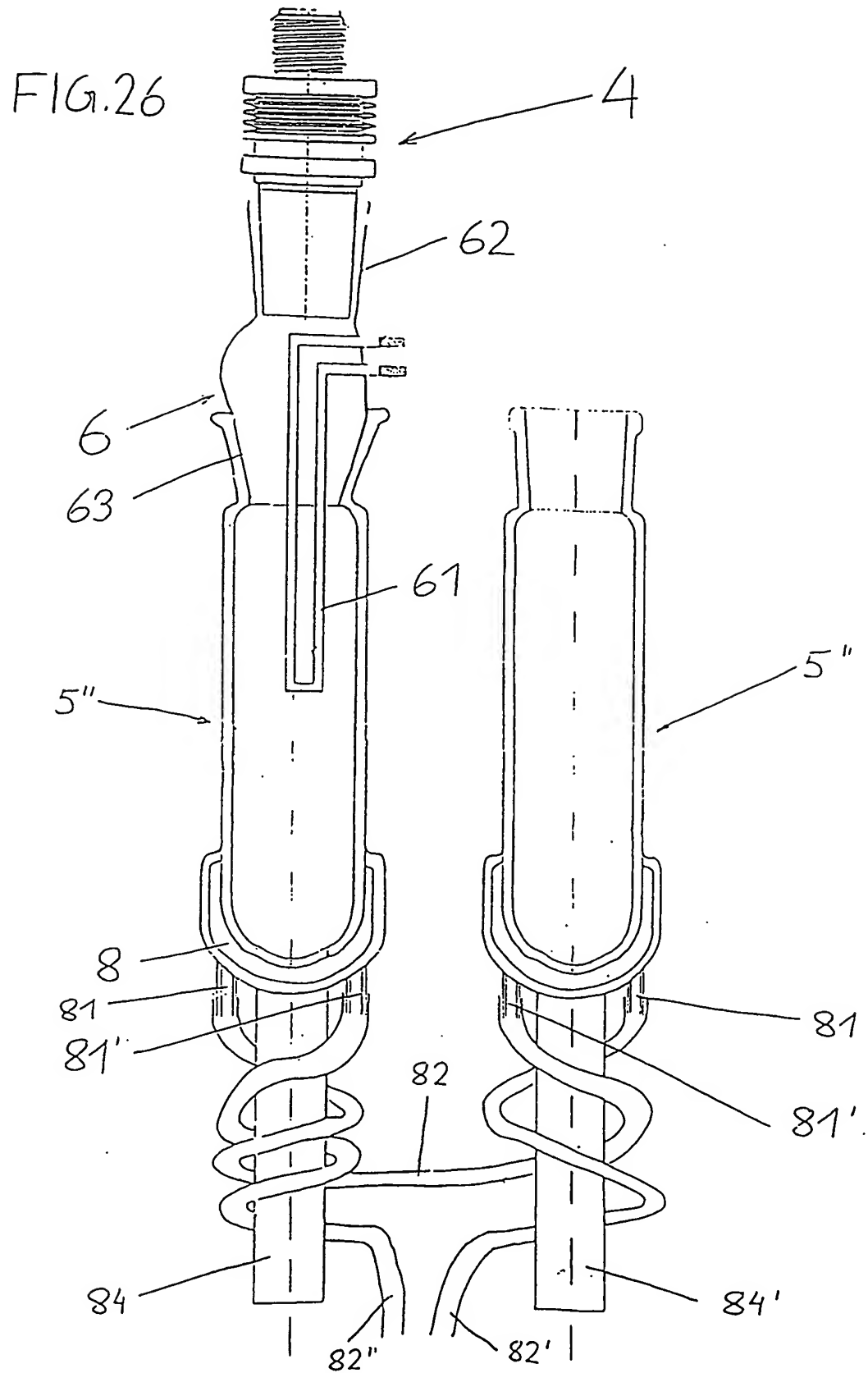


FIG. 27a

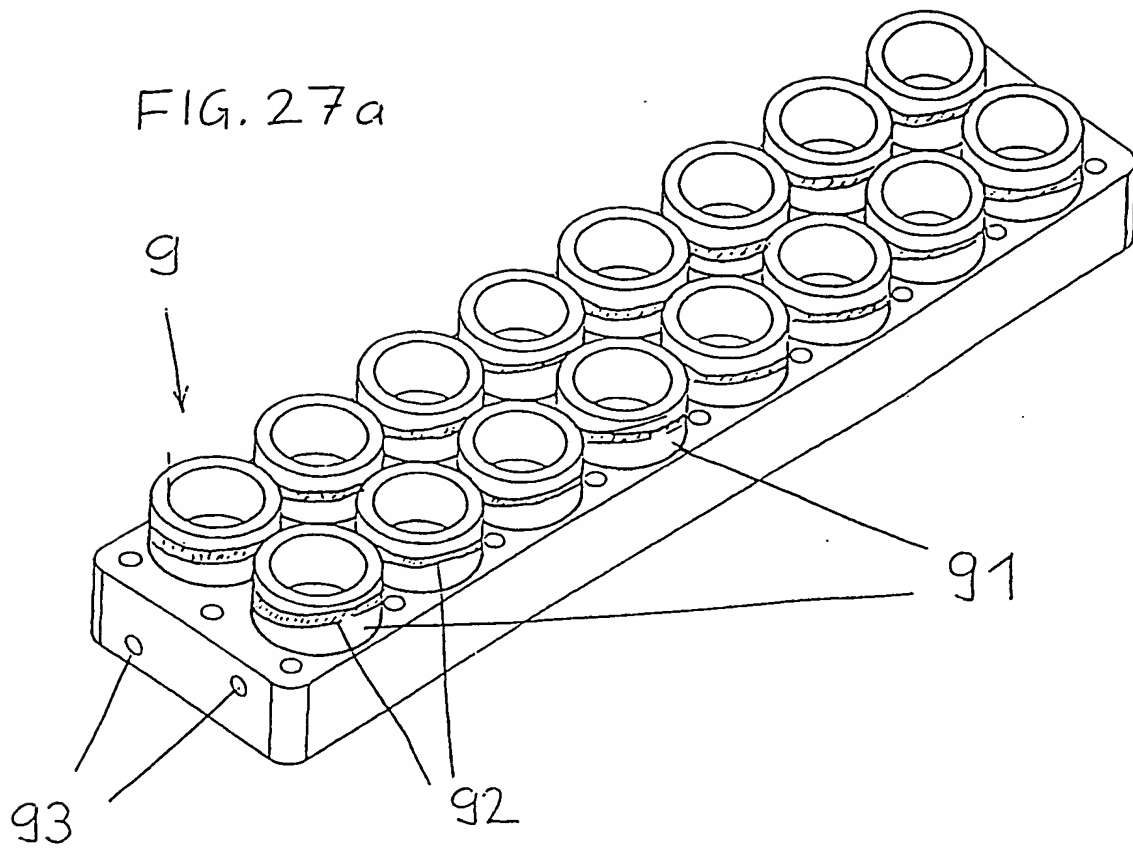
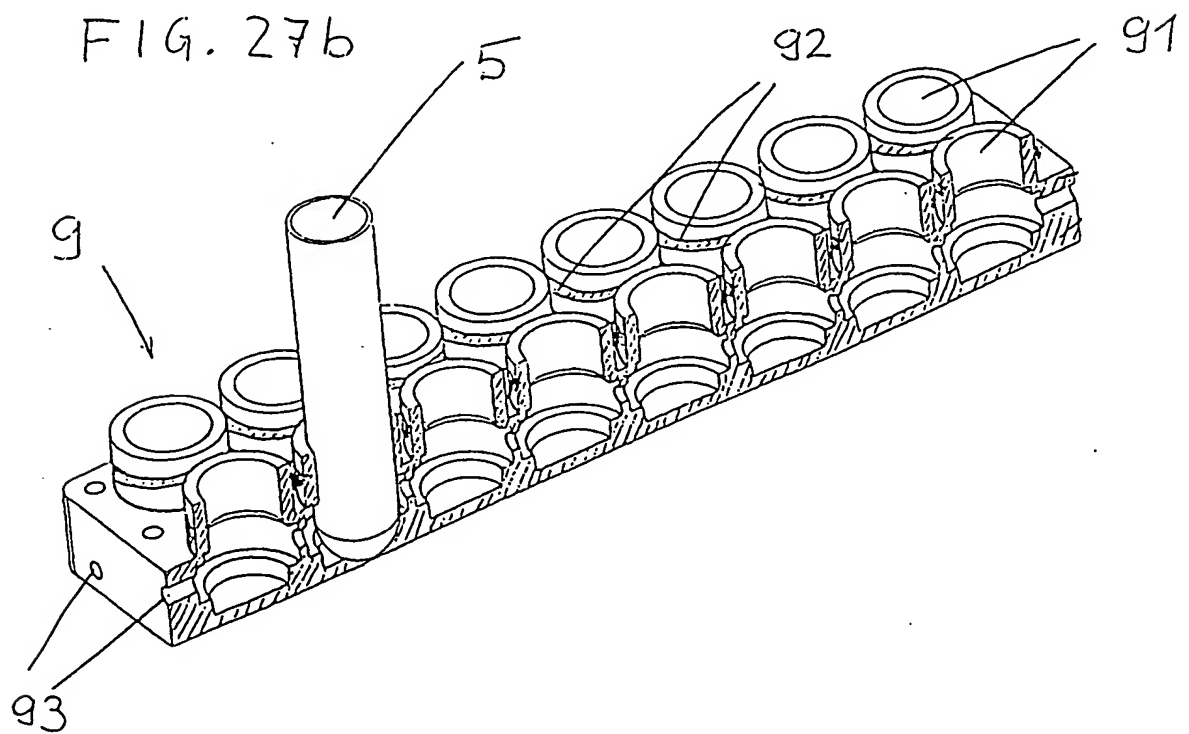
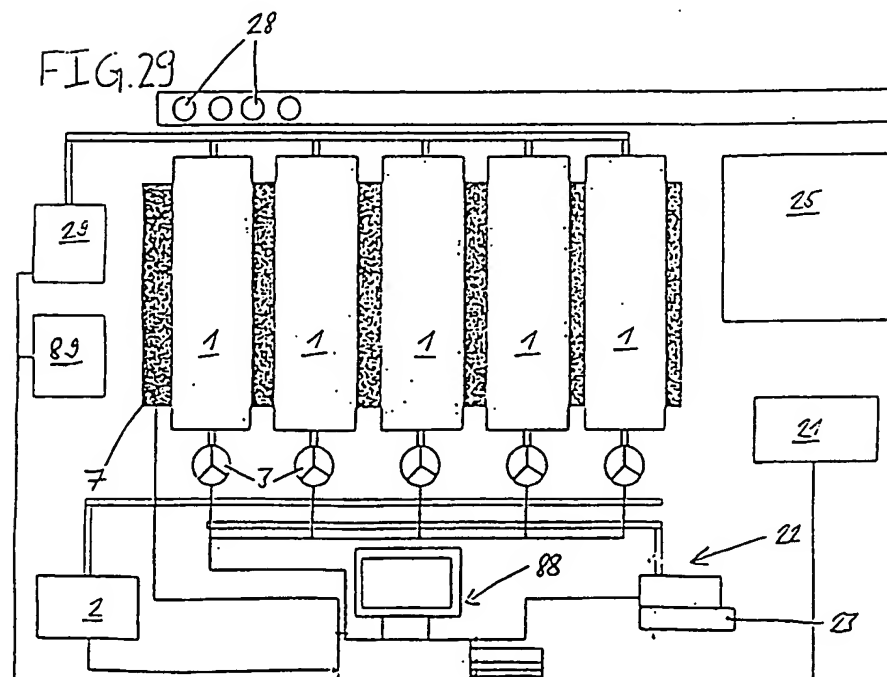
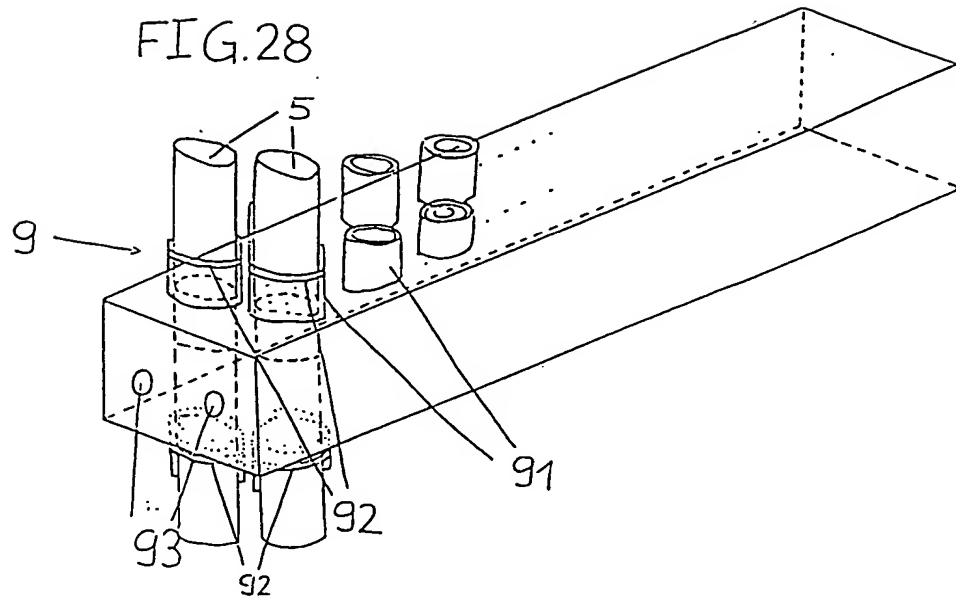


FIG. 27b





A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 B01J19/00 F16L39/02 B01L3/00 F28F9/26 B01L9/06
B01L7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01J B01L G01N F16K F28D F28F F16L B01F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 09353 A (PATHOGENESIS CORPORATION) 13 March 1997 see the whole document ---	1-4, 7, 9-12
A	US 5 503 805 A (JEFFREY J. SUGARMAN ET AL.) 2 April 1996 --- -/--	1, 3, 4, 7, 10-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 1998

Date of mailing of the international search report

25/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stevnsborg, N

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 537 (C-1260), 13 October 1994 -& JP 06 190264 A (SHIMADZU CORP.), 12 July 1994 see abstract; figures -& DATABASE WPI Section Ch, Week 9432 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A89, AN 94-259687 XP002055457 & JP 06 190264 (SHIMADZU CORP.) , 12 July 1994 see abstract; figure ----	1,2, 10-15
A	WO 93 17785 A (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS) 16 September 1993 see the whole document ----	10,11
A	WO 93 24233 A (NICOLET INSTRUMENTS CORPORATION) 9 December 1993 see the whole document -----	13

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9709353 A	13-03-1997	AU 6916396 A EP 0848721 A US 5716584 A	27-03-1997 24-06-1998 10-02-1998
US 5503805 A	02-04-1996	AU 1128095 A BR 9407947 A CN 1134156 A EP 0726906 A GB 2298863 A,B JP 9508353 T NZ 276860 A WO 9512608 A US 5665975 A	23-05-1995 26-11-1996 23-10-1996 21-08-1996 18-09-1996 26-08-1997 22-09-1997 11-05-1995 09-09-1997
WO 9317785 A	16-09-1993	DE 4206488 A DE 59300794 D EP 0629144 A JP 2620508 B JP 7507480 T US 5538694 A	16-09-1993 23-11-1995 21-12-1994 18-06-1997 24-08-1995 23-07-1996
WO 9324233 A	09-12-1993	FR 2691803 A AU 4330193 A	03-12-1993 30-12-1993

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

 IPK 6 B01J19/00 F16L39/02 B01L3/00 F28F9/26 B01L9/06
 B01L7/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 B01J B01L G01N F16K F28D F28F F16L B01F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 09353 A (PATHOGENESIS CORPORATION) 13. März 1997 siehe das ganze Dokument ---	1-4,7, 9-12
A	US 5 503 805 A (JEFFREY J. SUGARMAN ET AL.) 2. April 1996 --- -/--	1,3,4,7, 10-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. September 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/09/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stevnsborg, N

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 537 (C-1260), 13. Oktober 1994 -& JP 06 190264 A (SHIMADZU CORP.), 12. Juli 1994 siehe Zusammenfassung; Abbildungen -& DATABASE WPI Section Ch, Week 9432 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A89, AN 94-259687 XP002055457 & JP 06 190264 (SHIMADZU CORP.) , 12. Juli 1994 siehe Zusammenfassung; Abbildung ---	1,2, 10-15
A	WO 93 17785 A (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS) 16. September 1993 siehe das ganze Dokument ---	10,11
A	WO 93 24233 A (NICOLET INSTRUMENTS CORPORATION) 9. Dezember 1993 siehe das ganze Dokument -----	13

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9709353	A	13-03-1997	AU	6916396 A	27-03-1997
			EP	0848721 A	24-06-1998
			US	5716584 A	10-02-1998

US 5503805	A	02-04-1996	AU	1128095 A	23-05-1995
			BR	9407947 A	26-11-1996
			CN	1134156 A	23-10-1996
			EP	0726906 A	21-08-1996
			GB	2298863 A, B	18-09-1996
			JP	9508353 T	26-08-1997
			NZ	276860 A	22-09-1997
			WO	9512608 A	11-05-1995
			US	5665975 A	09-09-1997

WO 9317785	A	16-09-1993	DE	4206488 A	16-09-1993
			DE	59300794 D	23-11-1995
			EP	0629144 A	21-12-1994
			JP	2620508 B	18-06-1997
			JP	7507480 T	24-08-1995
			US	5538694 A	23-07-1996

WO 9324233	A	09-12-1993	FR	2691803 A	03-12-1993
			AU	4330193 A	30-12-1993
